UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Pierre LOZACHMEUR

Né le 2 octobre 1946 à Paris XVIII°

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE CRISE BLASTIQUE SINGULIERE (LYMPHOBLASTIQUE ?) D'UNE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Président de Thèse : Monsieur Georges MATHÉ, Professeur.

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0030

UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par
Jean-Pierre LOZACHMEUR
Né le 2 octobre 1946 à Paris XVIII°

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE CRISE BLASTIQUE SINGULIERE (LYMPHOBLASTIQUE ?) D'UNE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Président de Thèse : Monsieur Georges MATHÉ, Professeur.

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

En témoignage de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur Georges MATHE

Professeur de Médecine

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé C. ALBAHARY

Qui m'a accueilli dans son service et m'a permis de réaliser ce travail.

En témoignage de grande reconnaissance pour la confiance qu'il m'a accordée.

A Monsieur le Docteur J.L. MISSET

Pour l'aide qu'il m'a apportée dans la préparation de ce travail.

Avec mes remerciements pour ses conseils.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

- Monsieur le Professeur LAURENCE
- Monsieur le Professeur DOMART
- Monsieur le Professeur ALISON
- Monsieur le Docteur TONNEUR
- Monsieur le Docteur MARLAND
- Monsieur le Professeur Agrégé ALBAHARY
- Monsieur le Docteur DARNIS

A PROPOS D'UNE CRISE BLASTIQUE SINGULIERE (LYMPHOBLASTIQUE ?) D'UNE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

-:-

P L A N

INTRODUCTION

OBSERVATION INEDITE

POLYMORPHISME DE L'ACUTISATION

I - Observations retrouvées dans la littérature

II - Tentatives de classifications des cellules leucémiques sur des critères cytologiques

III - Apports de la cytochimie

a) variabilité des résultats cytochimiques

b) discussion des différentes réactions cytochimiques

IV - Hypothèse sur l'origine de ce polymorphisme

a) théorie de la "progression tumorale" monomorphe

b) hypothèse d'une conversion lymphoblastique

ARGUMENTS CINETIQUES

I - Concept des cellules souches multipotentielles

a) démonstration de l'existence des cellules souches

b) modèle cinétique

II - Discussion dans le cadre de l'acutisation de la leucémie myéloïde chronique.

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

La crise blastique, évolution fatale de la leucémie myéloïde chronique, représente la terminaison naturelle de cette maladie. Elle se caractérise par la présence dans au moins un territoire hématologique de cellules immatures de la lignée myéloïde (1).

Depuis quelques années, de nombreux travaux remettent en question les données classiques admises jusqu' alors.

La présente étude concerne une observation d'une leucémie myéloïde chronique typique, chez une femme de 49 ans, dont la transformation aiguë survient au bout de 6 ans d'évolution. Pendant un mois, on constate une prolifération lymphoblastique sanguine et medullaire, et la malade meurt d'une pancytopénie avec lymphoblastose médullaire exclusive.

Les caractéristiques cytologiques notamment après coloration de May-Grunwald Giemsa, du myéloblaste et du lymphoblaste sont bien connues. Les éléments apportés par les techniques cytochimiques abondamment utilisées

et servant à détecter les polysaccharides, les acides aminés, les lipides et surtout les enzymes (oxydases et peroxydases, phosphatases, deshydrogénases, esterases), ont permis une classification relativement satisfaisante des différentes lignées cellulaires, avec l'aide complémentaire de la microscopie électronique.

Il est donc désormais plus facile qu'autrefois de classer les blastes qui apparaissent lors de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique, de même que les autres blastoses. C'est grâce à des moyens d'étude plus stricts qu'on sait maintenant, dans un autre ordre d'idées, la rareté de l'évolution lymphoblastique terminale des leucémies lymphoïdes chroniques.

C'est ici qu'apparaît l'une des difficultés que nous nous proposons d'évoquer dans cette étude. De nombreux travaux démontrent les troubles de maturation siégeant dans les cellules immatures des leucémies. Ces leucoblastes voient leurs caractéristiques morphologiques et enzymatiques grandement perturbées.

Il est très difficile alors, de classer certaines cellules blastiques dans telle ou telle lignée cellulaire du fait même de cette dystrophie.

Dans l'état actuel de nos connaissances,si l'on doit parfois se contenter, faute de mieux, de qualifier certaines cellules immatures de cellules indifférenciées sans préjuger de leur origine exacte, il faut bien tenir compte des éléments cytologiques, cytochimiques, cinétiques dont nous disposons pour, dans le cadre de l'acutisation de la leucémie myéloïde chronique, qualifier les cellules malignes et décider du traitement adéquat.

Nous allons tenter, à propos d'une observation personnelle, d'aborder les problèmes posés par la variabilité de la cytologie et de la cytochimie, et de dégager les éléments cinétiques qui sont en faveur d'une conversion lymphoblastique de la leucémie myéloïde chronique, qualifier les cellules malignes et décider du traitement adéquat.

Nous allons tenter, à propos d'une observation personnelle, d'aborder les problèmes posés par la variabilité de la cytologie et de la cytochimie, et de dégager les éléments cinétiques qui sont en faveur d'une conversion lymphoblastique de la leucémie myéloïde chronique.

OBSERVATION INEDITE

Madame R.... âgée de 49 ans, française, sans antécédent particulier, ni pathologique, ni médicamenteux, ni professionnel, est hospitalisée le 12 octobre 1965 dans le Service du Professeur Agrégé ALBAHARY au Centre Hospitalier de Saint-Denis, à la demande de son médecin traitant le Docteur OGER.

Effectué pour une grande fatigue insolite qui dure depuis le mois de juin 1965 et quelques épistaxis, l'examen hématologique révèle en septembre.

- G R : 3 300 000 ; Hb : 67 %
- G B : 140 000 ; PN : 62 ; PE : 2 ; Pt L : 3
  Gd L : 5
- M : 7 ; Métamyélocytes : 8 ; Myélocytes : 9
- cellules immatures : 2
- Temps de saignement : 2'30 ; Temps de coagulation : 11'30"
- Taux de prothrombine : 72 %

Et le 8 octobre 1965 :

- G R : 3 150 000 ; Hb : 64 % ; G B : 210 000
- P N : 1 ; Pt L : 4 ; Gd L : 5 ; H : 3 ;

- Métamyélocytes : 10 ; Myélocytes : 17
- Cellules immatures : 5 ; Présence de quelques hématies nucléées.

A l'examen, on note une splénomégalie isolée. Le bilan biologique fait à l'entrée dans le service, est le suivant :

- GR : 3 300 000 ; Hb : 70 % ; VG : 1 ; Plaquettes : 280.000
- GB : 140 000 ; PN : 53 ; PE : 3 ; Gd L : 5 ; M : 2
- Métamyélocytes neutrophiles : 21 ; Myélocytes neutrophiles : 12
- Myélocytes eosinophiles : 1 ; Myélocytes basophiles : 1.
- Myéloblastes : 2 ;
- Crase sanguine normale : signe de la ventouse : positif
- Médullogramme : moëlle très riche bourrée d'éléments d'aspect à peu près normal. La répartition est également normale. La proportion d'éléments jeunes et d'éléments basophiles est très faible.
  Polynucléaires neutrophiles : 36 ; Eosinophiles : 0,5
  Basophiles : 2 ; Métamyélocytes neutrophiles : 8
  Eosinophiles : 0,5 ; Myélocytes neutrophiles : 32
  Eosinophiles 4 ; Basophiles : 2
  Myéloblastes : 3
  Promyélocytes : 3

Lymphocytes : 2 ; Monocytes : 0,5

Erythroblastes basophiles : 1,5 ; Polychromatophiles : 3

Acidophiles : 4

Megacaryocytes nombreux.

- Etude du fond d'oeil : à gauche, il existe une petite plage hémorragique à fin piqueté le long des vaisseaux nasaux et une petite hémorragie au niveau du segment nasal de la papille. Ce fond d'oeil sera confirmé quelques jours plus tard puisqu'on retrouve une rétinopathie bilatérale avec des hémorragies peu nombreuses (deux à droite, une à gauche), typiques.

- Urée : 0,30 g/l
- Glycémie : 0,90 g/l
- Uricémie : 68 mg/l.

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est posé. Il sera confirmé, s'il en était besoin, par la découverte d'un chromosome Philadelphie à l'étude du caryotype médullaire.

La malade est mise immédiatement au Busulfan, à raison de 6 mg par jour pendant 12 jours, puis à doses décroissantes pour en arriver à 2 mg 3 ou 4 fois par semaine. L'amélioration clinique et hématologique est rapide. Madame R ... sort du Service au mois d'octobre 1965.

Le 12 janvier 1966, la formule leucocytaire s'améliore puisqu'il n'y a plus que 16 000 globules blancs avec 5 % de myélocytes neutrophiles. La splénomégalie qui débordait de quatre travers de doigt le rebord costal à l'entrée dans le service, commence à régresser dès le mois de décembre 1965 (existence d'un pôle inférieur de rate palpable en fin d'inspiration). En janvier 1966 la splénomégalie a totalement disparu.

Devant l'évolution satisfaisante de l'état clinique et biologique on poursuit la réduction progressive du traitement.

La disparition de la splénomégalie se confirmant, la numération révélant une leucocyte à 1200, le fond d'oeil étant redevenu normal, le 30 avril 1966, soit au bout de 7 mois de traitement, la chimiothérapie est suspendue.

Pendant les 2 années suivantes, Madame R... ne reçoit aucun traitement. Pendant cette période, l'état de Mme R... est bon. Il est seulement perturbé par quelques crises d'asthme rapidement résolutives.

Le 24 juin 1968, soit exactement deux ans après l'arrêt du traitement, on retrouve une discrète spléno-

mégalie. La numération montre :

- GR : 4 200 000 ; Plaquettes : 220 000 ; GB : 15 000
- PN : 54 ; PE : 3 ; PB : 4 ; lymphocytes : 23.
- Myélocytes neutrophiles : 11.

Il est donc décidé de reprendre le traitement au BUSULFAN à raison de 2 ou 3 comprimés de 2 mg par semaine. Les cellules immatures disparaissant du sang périphérique, la leucocytose se normalisant, la chimiothérapie est progressivement diminuée, puis suspendue au bout de 6 mois. La numération est alors satisfaisante :

- GR : 4 300 000 ; Plaquettes : 230 000 ; GB : 6 200
  (PN : 54 ; M : 4 ; L : 37).

Pendant 1 an, le tableau clinique et biologique sera correct.

En décembre 1969, la numération montre une hyperleucocytose à 15 800 avec réapparition des basophiles (30 %) et présence de myélocytes neutrophiles (2 %). On décide donc de reprendre le BUSULFAN à raison de 2 mg 3 jours par semaine.

Ce traitement sera arrêté en mars 1970 (numération

normale), puis repris en juin 1970 devant la réapparition de la basophilie et la présence des myélocytes neutrophiles (3 %). Madame R... reçoit alors un comprimé de BUSULFAN 2 jours par semaine. Les numérations successives à partir de juin 1970 vont montrer une normalisation de la leucocytose et de la basophilie.

En octobre 1971 : L'examen clinique est normal, la numération est de nouveau satisfaisante malgré la présence de myélocytes neutrophiles :

- GR : 3 800 000 ; plaquettes : 190 000 ; GB : 6000
  (PN : 59 ; L : 39 ; myélocytes neutrophiles : 3).
  VS : 25 - 28.
  Le traitement est alors arrêté.

En décembre 1971 : Madame R... présente depuis deux mois quelques gingivorragies et épistaxis. Elle est de nouveau hospitalisée pour un "syndrome grippal" et une numération perturbée :

- GR : 2 100 000 ; Hb : 44 % ; Hte : 46 % ; GB : 5000
- (PN : 3 % ; L : 93 % ; M : 3 %) dont de "nombreux lymphocytes immatures".

A l'entrée dans notre service, il existe un état sérieux avec fièvre et purpura.

- GR : 1 900 000 ; Hb : 5,5 g ; Hte : 17 % ;
  Plaquettes : 40 000 ;
  Réticulocytes : 2,3 % ; GB : 40 800 ; PN : 14 % ;
  L : 6 % ; Leucoblastes : 80 %
- Temps de saignement supérieur à 8' ; temps de coagulation : 13'30"
- Ponction sternale (3 janvier 1972)
  . Polynucléaires neutrophiles : 1;
  métamyélocytes neutrophiles : 0,5
  . Myélocytes neutrophiles : 2 ; leucoblastes : 81
  . Lymphocytes : 1,5 ; proérythroblastes : 0,5
  . Erytroblastes polychromatophiles : 3,5
  . Erytroblastes acidophiles : 10 ; absence de mégacaryocytes.

Les éléments jeunes ont un aspect qui paraît être de type cytologique plus souvent lymphoblastique que myéloblastique.

L'étude cytochimique confirme l'impression cytologique d'une poussée aiguë lymphoblastique :

- réaction des peroxydases : sur 100 blastes la réaction est négative.

- Réaction du P A S : sur 100 blastes la réaction est positive.

- Au fond d'oeil : hémorragies sur le trajet des artères temporales et nasales sans oedèmes, ni exsudat.
- glycémie : 1,20 g/l
- urée : 0,25 g/l
- albuminurie et glycosurie des 24 heures : négatives
- uricémie : 33 mg/l
- uricosurie : 828 mg/l

La malade est transfusée et mise sous couverture antibiotique. On lui administre 1 mg/kg de dexaméthasone et d'autre part 1,5 mg/m2 de Vincristine par semaine.

L'état est de plus en plus précaire :

- ponction sternale (17 janvier 1972) : blastose totale : quelques très rares polynucléaires, quelques éléments de la lignée rouge et un mégacaryocyte sur l'ensemble des champs étudiés.

- à la suite des transfusions :

  - GR : 4000 000 ; Hb : 11,30 g ; plaquettes : 30 000
    GB : 3 800 ; PN : 17 % ; L : 48 % ; blastes : 35 %.

La malade décède le 30 janvier 1972 malgré le trai-

tement en cours, les transfusions de culots globulaires et les transfusions de plaquettes.

Une étude complémentaire est demandée à Monsieur le Professeur BESSIS (Institut de Pathologie cellulaire) sur des prélèvements en date du 11 janvier 1972.

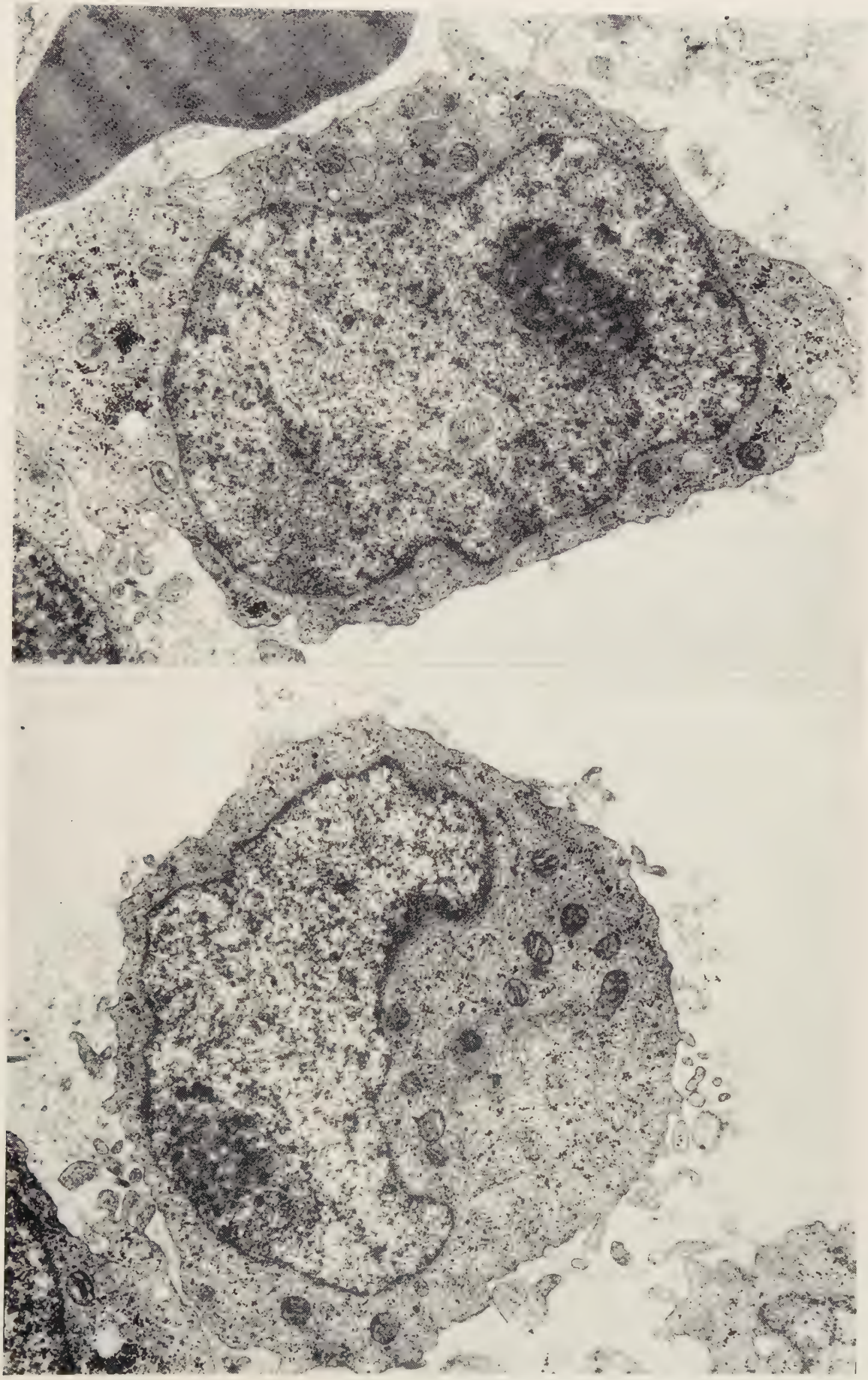
- Sang : Présence de grandes cellules d'environ 20 microns de diamètre avec un très gros noyau et une chromatine finement réticulaire. Le noyau est en général arrondi, quelquefois polylobé. Le cytoplasme est très basophile. Ces cellules semblent avoir trois ou quatre nucléoles.
  Il existe quelques granulocytes normaux. En conclusion, ces cellules pathologiques ne présentent aucun signe de différenciation. Toutefois, très rarement, quelques cellules présentaient des granulations azurophiles du type myéloblastique.

- Ponction sternale : La moëlle est envahie par des cellules de grande taille (diamètre : environ 20 microns), avec un très gros noyau et un très gros nucléole, en général unique. La structure de la chromatine est le plus souvent réticulaire. En microscopie électronique : présence de grandes cellules avec un rapport nucléo-cytoplasmique très élevé. Très grand

nucléole réticulé. Nombreux pseudo-nucléoles. Cytoplasme contenant de nombreux ribosomes, beaucoup de particules de glycogène, beaucoup de grosses mitochondries. Quelques très rares cellules ont des granulations du type azurophile. La réaction des peroxydases est négative.

CELLULES BLASTIQUES EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Très grande nucléole, nombreuses particules de glycogène. Réaction des peroxydases négative.



RESUME DE L'OBSERVATION

Une femme de 49 ans est atteinte d'une leucémie myéloïde chronique bien contrôlée par des cycles modestes de Busulfan.

Six années plus tard, apparaissent des stigmates cliniques et hématologiques de transformation aiguë, à laquelle la malade succombe en six semaines.

Cette poussée aiguë terminale s'est révélée lymphoblastique tant dans le sang que dans la moëlle osseuse : réaction des peroxydases négatives et coloration au PAS positive. Quelques très rares blastes seulement présentaient quelques granulations azurophiles.

POLYMORPHISME DE L'ACUTISATION

L'une des caractéristiques des cellules leucémiques apparaissant lors de la phase aiguë de la maladie est un trouble de maturation.

Ce trouble de maturation provoque une dystrophie importante, de telle sorte que contrairement à ce qui se passe dans la phase chronique où les précurseurs granulocytaires sont généralement très proches de leurs homologues normaux, ceux de la crise blastique peuvent être difficiles voire impossibles à classer.

Ce qu'observe PEDERSEN c'est l'asynchronisme nucléocytoplasmique qui prend la forme par exemple de cellules à noyau relativement différencié mais avec un cytoplasme agranuleux purement basophile ; tandis que d'autres éléments cellulaires comprennent un noyau d'allure très jeune avec un cytoplasme à granulations bien différenciées ; les études ultra-structurales confirment cet asynchronisme en démontrant dans certains cas la persistance anormale des caractères cytoplasmiques primitifs (2). QUAGLINO (3) dans son étude autoradiographique par la thymiridine tritiée et l'uridine, tire la conclusion que le caractère primordial de la crise blastique

paraît être une incapacité progressive de différenciation cellulaire. Il fait de la réduction du transfert nucléo-cytoplasmique d'uridine l'un des facteurs responsable de cette différenciation cellulaire perturbée.

1 - OBSERVATIONS RETROUVEES DANS LA LITTERATURE

Dans les traités classiques, l'acutisation a toujours été qualifiée d'homogène, c'est à dire purement myéloblastique en matière de leucémie myéloïde chronique. Ainsi GALTON (4) décrivait les blastes de la transformation aiguë comme étant strictement monomorphes.

Depuis quelques années, de nombreux biologistes s'accordent pour reconnaître l'aspect polymorphe de l'acutisation. Tant lors de l'acutisation de leucémie myéloïde chronique qu'au cours des leucoces aiguës granulocytaires, les auteurs ont tenté de proposer une classification cytologique des cellules blastiques. LORTMOLARY (5) dans son étude des cellules blastiques distingue quatre groupes sur 28 cas étudiés après confrontation des techniques cytologiques et cytochimiques :

- les myéloblastes typiques : 8 cas (PAS - Peroxydase +)
- les myéloblastes aberrants : 10 cas (cellules dont le cytoplasme contient des grains azurés, pas de peroxy-

dase, mais du matériel glycogénique PAS +)

- les lymphoblastes : 7 cas (PAS + Peroxydase -)
- les blastes cytologiquement inclassables : 5 cas.

GKALNICK et BENNET (6) décrivent deux types de cellules blastiques :

- les cellules "granuleuses"
- les cellules "indifférenciées"

SPIERS (7) dans une étude de 9 cas sur les résultats d'une polychimiothérapie donne deux groupes de blastes :

- l'un est qualifié d'"agranuleux", c'est à dire composé de cellules indifférenciées à cytoplasme basophile et sans granulation (1 cas).
- l'autre est dit "granuleux" c'est à dire comportant des granulations cytoplasmiques et ayant une apparence myéloïde (8 cas).

A propos d'une série de 28 malades, TANZER (8) constate que l'aspect des cellules immatures est loin d'être toujours de type myéloblastique à la coloration de May-Grunwald-Giemsa, puisque chez 5 de ces malades, on évoque sur les frottis de sang et de moëlle un diagnostic de leucémie lymphoblastique. BOGGS (9) a étudié de son côté trois observations de leucémie myéloïde chronique dont l'acutisation révèle des cellules ayant toutes les

caractéristiques morphologiques des lymphoblastes.

Sur 24 observations de transformation aiguë de leucémie myéloïde chronique, MATHE (10) trouve dans 5 cas des cellules ayant l'aspect de myéloblastes alors que dans les 19 autres cas il s'agit de cellules ressemblant davantage à des lymphoblastes. Ce résultat est qualifié par MATHE de "paradoxal dans le cadre des conceptions conventionnelles sur l'hématopoïese". Il note d'ailleurs que cette dystrophie des cellules immatures intervient dans un grand nombre de leucémies aiguës les rendant comme nous le verrons très difficile à classer.

II - TENTATIVES DE CLASSIFICATION DES CELLULES LEUCEMIQUES SUR DES CRITERES CYTOLOGIQUES :

Il apparaît donc que dans l'état actuel de nos connaissances, une classification cytologique des cellules leucémiques peut être d'un grand intérêt tant du point de vue du diagnostic que thérapeutique.

Malgré les malformations leucémiques, les promyélocytes et les myéloblastes sont généralement reconnaissables lors de l'acutisation d'une leucémie myéloïde

chronique. Certains peuvent même contenir des corps d'Auer (11). D'autres perdent tout signe de différenciation et ne peuvent être raisonnablement étiquetés que leucoblastes. D'autres, enfin, comme nous l'avons vu, prennent l'aspect de lymphoblastes.

Dans le cadre du "Centre de Référence de l'O M S pour la nomenclature et la classification des néoplasies des cellules hématopoïétiques et lymphoïdes", MATHE (12) propose à partir de frottis de moëlle osseuse de classer les cellules leucémiques par rapport aux trois lignées (lymphoïde, myéloïde, monocytoïde). Le tableau ci-dessous précise son propos.

Lignée	Lymphoïde	Myéloïde	Monocytoïde
Cytoplasme	Pas de granulation	Assez rares granulations azurophiles Possible présence de corps d'Aver	Pas de granulations
Noyau	Un seul nucléole est généralement visible. Ou pas de nucléole	Plusieurs nucléoles sont parfois visibles	Plusieurs nucléoles souvent visibles. Le noyau est fréquemment contourné et irrégulier
Rapport nucléo-cyto plasmique	Elevé	Moyen	Bas

Quand les cellules sanguines ou médullaires ne présentent aucune granulation visible en microscopie optique, l'étude au microscope électronique permet parfois de les découvrir (11).

D'autre part, SHAW (13) souligne l'importance du rapport nucléo-cytoplasmique. Sur 8 cas de leucémie myéloïde chronique en phase aiguë, il distingue deux types de population cellulaire suivant l'importance du rapport nucléo-cytoplasmique. Le premier ayant un rapport élevé et qu'on pourrait rattacher à la lignée lymphoïde, le second avec un rapport plus bas et faisant partie de la lignée myéloïde. C'est d'ailleurs une opinion commune à la plupart des hématologues.

BESSIS (11) estime le problème plus difficile à trancher et décrit même des leucémies "pseudo-lymphoblastiques" qui seraient malgré tout myéloïdes, mais à un stade particulier de différenciation évolutive. Il propose des critères cytologiques permettant de rattacher les cellules immatures incertaines à la lignée myéloïde :

- recherche sur les frottis de formes de transition avec des myéloblastes typiques.
- présence de nucléoles nombreux
- présence de quelques granulations azurophiles typiques

- examen au microscope électronique pouvant parfois révéler des granulations azurophiles, voire de micro-corps d'Auer.

Cette étude au microscope électronique doit pour lui, permettre d'identifier l'arrêt de maturation du ou des clones de cellules leucémiques. Cet arrêt de maturation entraîne la formation de cellules peu ou pas différenciées. Cela pourrait se schématiser comme suit (12) :

Lignée	Lymphoïde	Myéloïde	Monocytoïde
Blastes typiques	Macrolymphoblaste Microlymphoblaste	Myéloblaste	Monoblaste
Cellule plus indifférenciée	Prolymphoblaste	Promyéloblaste	Promonoblaste
Cellule moins indifférenciée	Prolymphocyte	Promyélocyte	Promonocyte

ce qui réflète les conceptions hématologiques les plus classiques.

Dans le cadre des leucoses aiguës granulocytaires, BESSIS (14) propose une classification provisoire :

- forme typique myéloblastique dont le diagnostic se

fait sur l'apparence des cellules au microscope optique et électronique (Présence de nombreux sacs de reticulum endoplasmique granuleux, polyribosomes nombreux, granulations en nombre variable).

- forme myéloblastique hypergranulaire avec, en microscopie électronique, un nombre abondant de granulations azurophiles siégeant dans des cellules qui ont par ailleurs toutes les caractéristiques myéloblastiques.

- forme hypogranulaire : très peu de granulations azurophiles et quelquefois absence totale de granulation. On peut observer quelques plages rosées qui sont parfois des précurseurs de Corps d'Auer.

- forme "lymphoblastique" ou "pseudo-lymphoblastique"

- forme "pseudo-monoblastique".

III - APPORTS DE LA CYTOCHIMIE

Les réactions cytochimiques complément indispensable des études cytologiques consistent à caractériser un enzyme à l'aide d'une réaction colorée spécifique de la réaction enzymatique cellulaire. Ces réactions cytochimiques ont permis une classification satisfaisante des cellules normales. La difficulté vient du fait qu'on

se heurte au même problème que lors de l'étude cytologique, à savoir les modifications apportées par le trouble de maturation entraînant des réactions enzymatiques imprévisibles. Ces réactions peuvent alors perdre selon les spécialistes tout ou partie de leur valeur "a priori".

a) Variabilité des résultats cytochimiques

Le lymphoblaste normal (Peroxydage -, PAS +) et le myéloblaste normal (Peroxydase +, PAS-) sont faciles à reconnaître par leur aspect cytologique. Un lymphoblaste leucémique peut très bien être confondu avec un myéloblaste leucémique sur ce plan là, et pourtant se comporter comme une cellule de la lignée lymphoïde en cytochimie, ce qui en justifie l'emploi. De nombreux travaux ont montré qu'on retrouve par les techniques cytochimiques les mêmes variations qu'en matière de cytologie.

Le tout est de savoir si le groupe des myéloblastes atypiques avec de telles atypies, et quelques autres que la microscopie électronique met en évidence, mérite encore de figurer dans la lignée myéloïde. Comme dit BESSIS, c'est une question de contexte cytologique. Mais, est-ce suffisant ? ...

BERREBI (15) dans une étude très complète des tech-

niques cytochimiques appliquées à 47 ans de leucémies aiguës, dont 3 transformations aiguës de leucémie myéloïde chronique trouve des résultats disparates. Dans ces 3 cas de leucémie myéloïde chronique en phase aiguë, les réactions des péroxydases et du Noir-Soudan ont été négatives pour les cellules immatures du sang circulant et positives dans les 2 cas où elles ont été étudiées sur les blastes de la moëlle osseuse. La réaction du PAS a été négative dans 2 cas et positive sous forme de mottes dans 1 cas. La réaction des chloro-acétate-estérases a été largement positive dans tous les cas. L'étude des phosphatases acides leucocytaires a été recherchée dans un seul cas et était positive.

Bref, les résultats contradictoires ne peuvent permettre de conclure de façon certaine à la nature myéloïde des cellules immatures. Cependant BERREBI (15) pense que la réaction des phosphatases acides positive dans les myéloblastes, représente un argument en faveur de la nature myéloblastique même si les réactions des peroxydases et du Noir Soudan sont négatives. Il s'agit là, semble-t-il, d'une notion intéressante confirmant l'opinion de ROSALES (42) qui pourrait permettre d'améliorer l'enquête cytochimique.

PEDERSEN (2) travaillant sur l'hypothèse selon laquelle la leucémie myéloïde serait lors de sa phase chronique un état préleucémique, remarque que les précurseurs myéloïdes correspondent, dans la phase chronique de la maladie, tout à fait aux schémas cytochimiques classiques. Au contraire, les cellules immatures de la transformation aiguë sont difficiles voire impossibles à classer selon les critères classiques. Il remarque notamment que les myéloblastes PAS + sont fréquemment observés lors de l'acutisation.

SHAW (13) récemment a publié 8 cas de transformation aiguë de leucémie myéloïde chronique. Dans la majorité de ces observations, la cytochimie était de nature nettement lymphoblastique (Peroxydase -, Noir-Soudan -, PAS +).

Ainsi, en présence de leucoses aiguës qualifiées suivant les médecins d'immatures, d'indifférenciées ou d'atypiques, une sélection appropriée des méthodes cytochimiques peut contribuer d'une part, à la recherche cytogénétique des cellules pathologiques, et, d'autre part, à une classification plus rigoureuse de ces maladies.

b) Discussion des différentes réactions cytochimiques

Les réactions cytochimiques les plus communément

utilisées sont la réaction du PAS et celles des peroxydases, mais d'autres permettent actuellement de préciser le diagnostic de certaines leucémies plus ou moins indifférenciées.

. En ce qui concerne la coloration par le PAS, TANZER (8) estime probable que le matériel polysaccaridique qu'elle révèle, résulte d'activités enzymatiques multiples.

A l'état normal, les myéloblastes sont PAS - , alors que les promyélocytes et les myélocytes montrent une positivité qui va aller croissant au fur et à mesure de la maturation (HAYHOE) (16). Au contraire, une réaction au PAS sous forme de grains positifs distincts avec distribution variée, témoigne de l'origine lymphoïde d'une cellule blastique (HERMANSKY) (17).

Pendant la phase chronique de la leucémie myéloïde chronique les myéloblastes restent PAS -. Lors de l'acutisation de nombreuses observations montrent des cellules immatures PAS + (PEDERSEN (2) - LORTHOLARY (5).

On sait que la propriété majeure des blastes de la phase aiguë de leucémie myéloïde chronique est une diffé-

renciation nucléaire et cytoplasmique perturbée, ce qui entraîne un asynchronisme nucléo-cytoplasmique. PEDERSEN (2) rend responsable cet asynchronisme provoqué par le trouble de maturation, de cette présence anormale de matériel PAS +. Il suggère notamment une différenciation cytoplasmique plus avancée que ne le ferait penser la morphologie cellulaire. Une autre hypothèse peut être avancée ; peut-être s'agit-il de cellules appartenant à la lignée lymphoïde et ayant tout naturellement un matériel polysaccharidique PAS +.

. Les réactions des peroxydases qui étaient souvent paradoxales avec la microscopie optique, permettent actuellement grâce au microscope électronique un diagnostic très sûr. En effet, les études au microscope électronique ont permis de préciser la localisation de la synthèse de ces enzymes.

Cette synthèse se déroule normalement au stade des myéloblastes. Tout d'abord, la réaction est positive dans la citerne périnucléaire, ensuite dans l'ergastoplasme et dans le corps de Golgi qui donne naissance aux granulations primaires (BESSIS - MAIGNE) (18).

En ce qui concerne les granulations, les primaires

ont une réaction fortement positive tandis que les granulations spécifiques ne donnent pas de réaction. Les zones de positivité qui persistent parfois dans les granulocytes mûrs sont dues à la présence de granulations primaires.

Les granulations des monocytes sont toujours positives alors que celles des cellules de la lignée lymphoïde sont négatives. (BAINTON (19), DUNN (20) ; BRETON (21) ; BEHNKE (22). Cette connaissance de la synthèse des peroxydases grâce au microscope électronique, permet dans les cas douteux de rattacher les cellules immatures à une lignée cellulaire.

Ainsi dans le cas de leucémies myéloblastiques agranulaires, on peut constater au microscope électronique, une réaction des péroxydases positive dans la citerne péri-nucléaire, l'ergastoplasme et parfois le corps de golgi, alors que la réaction était négative au microscope optique. Ainsi peut-on rattacher certaines cellules anachroniques à la lignée myéloïde (BESSIS (11). Inversement, dans les cas de leucémies aiguës lymphoblastiques où les cellules ont un aspect morphologique inhabituel (grains azurophiles en grand nombre, ergastoplasme trop développé par exemple), une réaction négative au microscope électronique confirmera leur apparte-

nance à la lignée lymphoïde.

Il faut donc tenir compte de ces résultats dans le diagnostic des leucémies aiguës. Ainsi dans notre observation, l'étude au microscope électronique a donné une réaction des péroxydases négative. Il est possible qu'il s'agisse comme le suppose BESSIS (18) d'un clone cellulaire tellement "simplifié" par la progression tumorale qu'il en a perdu ses caractères enzymatiques. Peut-être même l'étude cytochimique a-t-elle été faite à un moment de l'évolution cellulaire où la synthèse n'a pas encore commencé. Mais si l'on s'en tient aux éléments purement cytochimiques, il s'agit dans notre observation de cellules lymphoblastiques, réserve faite de l'hypothèse de BESSIS qui nous semble toutefois moins importante qu'en matière de leucoses aiguës. Enfin, il faut également tenir compte d'une action éventuelle de la chimiothérapie (GUILLERM) (23). Mais il est difficile d'incriminer le BUSULFAN dans une observation comme la nôtre.

. Le diagnostic cytochimique peut être affirmé par d'autres réactions. Ainsi en ce qui concerne les phosphatases acides, nous avons vu qu'une réaction positive est pour certains auteurs une preuve certaine de leur appartenance à la lignée myéloïde, et ce quel que soit le résultat des autres réactions.

La présence de l'activité chroro-acétate - estérasique prouve pour beaucoup l'appartenance des cellules examinées à la lignée myéloïde (HERMANSKY (17) ; BERREBI (15) ; MOLONEY (24). Il en est de même pour la présence de Soudanophilie, son type gris ou brun après l'application des sels mercuriques (HERMANSKY 17).

Certains pensent que la mise en évidence de l'aryl-sulfatase-nucléaire doit permettre de caractériser spécifiquement les cellules de la lignée lymphoïde (ECKERT (25).

S'il est évident que dans l'avenir d'autres réactions enzymatiques permettront d'affirmer le diagnostic, il parait intéressant de tenter de classer les différentes blastoses suivant des critères cytochimiques (15).

Dans le tableau ci-après les étalonnages suivants ont été choisis :

- représente une réaction négative
(+) représente une faible positivité
+ représente une positivité franche
++ et +++ représente une forte positivité.

Ces tentatives de classification sur des critères

	Peroxydases	Noir Soudan	PAS.	Chloro-Acétate Estérase	Phospha-tase Acide	Alpha-naphtyl Acétate-esterase
L.A.M.	+	++	- ou (+)	++	+	(+)
L.M.C. en acutisation	(+)	+	- ou +++ en mottes parfois	+	+	+
L.A.Mm.	+	++	+ en petits grains	+	+	+++
L.A.L.	-	-	+++ en mottes	(+) ou -	-	(+)

cytochimiques des cellules leucémiques permettent actuellement un diagnostic plus sûr et plus facile. D'autres réactions enzymatiques permettront d'aller plus loin. Mais, la désorganisation cellulaire est telle dans certaines proliférations blastiques que quelques clones cellulaires peuvent résister longtemps aux investigations cytochimiques (BESSIS) (18).

IV - HYPOTHESES SUR L'ORIGINE DE CE POLYMORPHISME

Dans l'acutisation de la leucémie myéloïde chronique, comme dans les leucémies aiguës granulocytaires, il existe donc à côté de myéloblastes plus ou moins typiques mais facilement reconnaissables aux

microscopes optique et électronique, d'autres cellules immatures ayant soit toutes les apparences cytologiques de monoblastes voire même de lymphoblastes, soit une morphologie tellement perturbée qu'il s'avère très délicat de les identifier sur le seul critère cytologique.

A) Théorie de la "progression tumorale monomorphe"

Pour BESSIS (11) si l'apparition d'une variété nouvelle de leucémie de type lymphoblastique lors de l'acutisation d'une leucémie myéloide chronique n'est pas impossible, il est plus vraisemblable que la présence de cellules immatures sans granulation est due à la "progression tumorale" qui donne à partir de cellules de la lignée "myéloïde des blastes tellement simplifiés qu'ils peuvent faire illusion.

Pour cet auteur, les cellules ainsi "simplifiées" sont tellement perturbées qu'elles ne possèdent plus que des fonctions générales : "production de voiles, étalement, phagocytose, lysosomes non spécifiques". Néanmoins, d'après lui, ces cellules, malgré le trouble de maturation transformant leur aspect cytologique, appartiendraient encore à la lignée myéloïde.

B) Hypothèse d'une conversion lymphoblastique

S'il apparaît évident que des troubles de maturation sont responsables d'une modification cellulaire profonde, il faut tout de même tenir compte des ressources cytologiques et cytochimiques dont nous disposons, estiment d'autres chercheurs.

Certains blastes qu'on trouve en phase aiguë de la leucémie myéloïde chronique, possèdent des caractères cytologiques particuliers : rareté des lamelles ergastoplasmiques, rapport nucléo-cytoplasmique et nucléo-nucléaire, absence de granulations. Il faut bien se prononcer et évoquer les cellules lymphoblastiques, d'autant plus que les réactions cytochimiques (réaction des peroxydases négative, coloration au PAS positive), confirme l'impression cytologique comme dans l'observation que nous venons d'évoquer.

ARGUMENTS CINETIQUES FAVORABLES A UNE CONVERSION LYMPHOBLASTIQUE

Pour expliquer la présence de cellules leucémiques lymphoblastiques au cours de l'acutisation de leucémie myéloïde chronique, il faut envisager un modèle cinétique nouveau de l'hématopoïèse.

I - CONCEPT DE CELLULES SOUCHES MULTIPOTENTIELLES

a) Démonstration de l'existence des cellules souches

Ce concept d'un précurseur commun pour les cellules du sang, en incluant les lymphocytes, est ancien. Des approches expérimentales ont été données par la venue de techniques modernes cytogénétiques.

Ainsi, dès 1959, BARNES (26) démontrait chez des souris irradiées à des doses léthales une repopulation des tissus lymphoïdes et médullaires par des cellules portant le même marqueur chromosomique. Dans cette expérience, le thymus, les ganglions lymphatiques, la rate et la moëlle contenaient des cellules différenciées descendant apparemment toutes d'un précurseur commun.

Plus récemment WU (27) et TRENTIN (28), à l'aide de combinaisons variées de transplantation et de techniques cytogénétiques, ont réussi également la même expérience. Pour WU, chez la souris, "les précurseurs des cellules du thymus sont identiques aux cellules formant l'hématopoïèse".

D'autres expériences (BOGGS 24 ; METCALF (30) montrent clairement tout d'abord que des cellules souches peuvent former des colonies de cellules érythrocytaires, granuleuses, et mégacaryocytaires dans la rate d'animaux irradiés. Ensuite, et de la même façon, elles prouvent la repopulation cellulaire du thymus et des organes lymphoïdes par les mêmes précurseurs. Cela prouve clairement que chez la souris, des cellules souches hématopoïétiques multipotentielles peuvent donner à la fois les cellules des tissus lymphoïdes et myéloïdes.

Une approche originale du problème a été entreprise par GANDINI (31) en utilisant les variations de G6 P déshydrogénases. Elle montre également qu'une cellule souche multipotentielle peut exister pour les lignées lymphoïdes et myéloïdes.

Chez l'homme, on reconnaît actuellement deux caté-

gories de cellules souches (GAVOSTO 32).

- la première est constituée par des cellules multipotentielles pouvant donner indifféremment des granuloblastes, des érythroblastes, et des mégacaryoblastes.

Cette hypothèse est confirmée par la leucémie myéloïde chronique par le fait qu'on trouve le chromosome philadelphie dans les précurseurs granulocytaires et également dans les précurseurs des hématies et des plaquettes (WHANG (33) ; CHEVERNICK (34)).

Ces cellules sont le plus souvent nommées "uncommitted stem cells".

- la seconde est représentée par des cellules souches déjà orientées vers l'une des lignées prolifératives mais encore douées des caractéristiques des cellules souches.

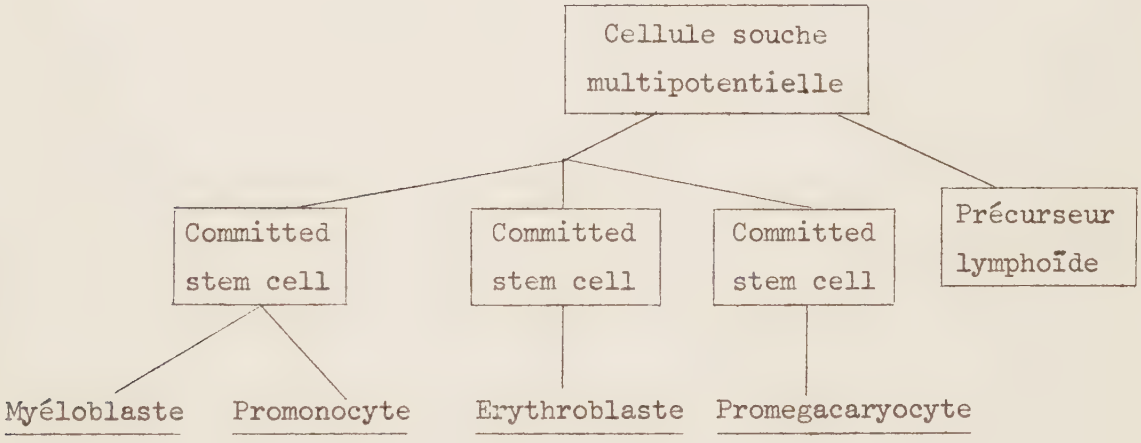
L'existence d'une cellule-souche réellement pluripotentielle, c'est à dire capable de former des cellules des lignées lymphoïdes et myéloïdes, bien que fortement envisagée n'a pas encore été prouvée chez l'homme (35).

Sur le plan cinétique des cellules souches sont capables d'auto-maintenir leur propre pool, tout en

assurant une alimentation continuelle de la lignée cellulaire qui en dérive.

b) Modèle cinétique

Des tentatives de modèles cinétiques mettant en jeu des cellules souches multipotentielles ont été faites par de nombreux auteurs. Nous avons retenu celui proposé par GOLDE (43).



On remarque dans ce schéma l'introduction de cellules souches intermédiaires (committed stem cell) qui réagiraient à des stimulants particuliers (l'érythropoïétine ou la granulopoïétine, ou la thrombopoïétine). Ce concept est particulièrement bien établi dans la lignée érythocytaire où la cellule capable de réagir à l'érythropoïé-

tine apparaît ne pas être la cellule souche multipotentielle mais plutôt la cellule déterminée (committed stem cell). BACCARINI (36) a démontré par marquage à la thymidine tritiée que les lymphocytes médullaires ne peuvent être dès précurseurs immédiats des cellules de la lignée érythrocytaire.

II - DISCUSSION DANS LE CADRE DE L'ACUTISATION DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

L'argument majeur qui contredit fortement l'existence de cellules souches communes aux lignées myéloïde et lymphoïde est la présence de chromosome philadelphie dans les cellules granuleuses, érythoïdes, mégacaryocytaires et son absence dans les cultures de lymphocytes stimulés par le P H A (NOWELL (37).

De nombreuses explications peuvent être données. Les lymphocytes caractérisés par la transformation blastique en présence de P H A sont des T. lymphocytes. Or, des études cinétiques de ces T lymphocytes suggèrent qu'ils ont un temps de survie extraordinairement long dans le sang périphérique (BUCKTON 38 ; WILSON 39). Pour avoir des lymphocytes porteurs du chromosome philadelphie, il faudrait un délai assez long pour permettre le remplacement d'un nombre suffisant de T lymphocytes normaux.

Or, comme le suggère BOGGS (24), les études chromosomiques sur les lymphocytes stimulés par le P H A, sont toujours entreprises au début de la maladie. Il serait intéressant de pratiquer des études chromosomiques répétées sur les lymphocytes chez des malades à longue survie.

Une autre explication est l'existence d'une cellule médullaire intermédiaire entre la cellule souche-multipotentielle et les différentes lignées cellulaires. On peut alors envisager que l'anomalie - philadelphie se développe dans les cellules souches communes aux séries érythrocytaires granuleuses, mégacaryocytaires après avoir été séparées des cellules souches lymphoïdes (METCALF 30).

On peut également penser qu'il y a une incompatibilité entre la présence de l'anomalie-philadelphie et une différenciation lymphoïde normale (METCALF 30).

L'hypothèse d'une cellule souche réellement multipotentielle, dont l'atteinte leucémique expliquerait une transformation lymphoblastique de la leucémie myéloïde chronique, reste cependant à prouver.

CONCLUSIONS

Nous avons évoqué l'observation d'une leucémie myéloïde chronique tout à fait typique et bien contrôlée par le traitement pendant 6 ans. La malade est décédée à la suite d'une transformation aiguë dont les caractères cytologiques et cytochimiques se sont révélés être lymphoblastiques.

Cette observation confirme le caractère véritablement polymorphe de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique et met en relief l'opposition existant entre les deux théories : la théorie myéloïde et la conversion lymphoblastique.

Nous avons repris les arguments cytologiques, cytochimiques et cinétiques dont ont tiré profit les partisans des deux théories.

Actuellement, aucun des critères successivement étudiés ne permet de prouver rigoureusement une conversion lymphoblastique d'une leucémie myéloïde chronique.

Il est évident cependant que les techniques modernes cytogénétiques, cytochimiques cernent de mieux en mieux les phénomènes caractéristiques survenant lors du processus leucémique. Les troubles de maturation cellulaire, phénomène essentiel expliquant les caractère dystrophiques de la cellule leucémique, sont à l'étude.

Sur le plan cinétique, alors que l'existence d'une cellule-souche réellement multipotentielle (c'est à dire donnant à la fois la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde) a été expérimentalement prouvée chez l'animal ; chez l'homme nous en sommes encore aux hypothèses. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de marqueurs électifs de la lignée granulocytaire. Aucun radio-élément ne permet pour l'instant d'étudier l'ensemble de la cinétique granuleuse. Celle-ci fait donc appel à différentes méthodes étudiant chacune l'une des phases de la granulopoïese (40). La réalité d'un pool de cellules souches réellement multipotentielles chez l'homme ne repose donc que sur des preuves indirectes. L'apparition de nouveaux marqueurs permettra certainement de mieux connaître les stades cellulaires des secllules souches "committed" et "uncommitted".

On est en droit d'attendre davantage des milieux

semi-solides, en agar ou en méthyl-cellulose, qui ne permettent pour l'instant que le développement de colonies granuleuses et macrophagiques à l'exclusion de toute autre cellule (41). Cependant déjà ces cultures en Agar donnent une distinction entre les leucémies prolymphoblastiques et les leucémies promyéloblastiques.

Il apparaît d'ores et déjà qu'on ne peut se contenter du schéma classique de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique. Il existe bien des cellules immatures qui ont toutes les caractéristiques cytologiques et cytochimiques au microscope électronique des lymphoblastes.

Nous sommes réduits aux hypothèses en ce qui concerne l'absence de détection du chromosome philadelphie dans les lymphocytes. Cependant cette absence n'est pas un obstacle à l'existence d'une conversion lymphoblastique (29-30).

D'autres techniques, dans l'avenir, pourront, en précisant les caractères antigéniques et immunogéniques, permettre une distinction entre les cellules des lignées myéloïde et lymphoïde. Ces progrès préciseront ainsi la nature exacte des cellules atteintes par le processus leucémique et permettront un traitement plus adéquat.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : G. MATHE

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Paris VII

Signé : M. ALLIOT

BIBLIOGRAPHIE

I - BERNARD J., SELIGMANN M., KVICALA K.

La transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique.

Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol. 1954, 4, 1024-1035.

2 - PEDERSEN B.

La crise blastique d'une leucémie myéloïde chronique: transformation aiguë d'une condition préleucémique.

Brit. J. Haemat. 1973, 25, 141-145.

3 - QUAGLINO D., DE PASQUALE A., ZAMI G., ZAGNI G.

Autoradiographic and cytophotoemetric, studies on granulocytic precursors in L M C.

HEAMAT, 1974, 59, 298-315.

4 - GALTON, D A G.

Chemotherapy of chronic myelocytic leukemia.

Semin Haematol. 1969, 6, 323-343.

5 - LORTHOLARY P. et Coll.

Etude cytochimique des leucoblastes au cours de la transformation aiguë dans la L M C.

Presse Méd., 1966, 74, 1237-1240.

6 - GRALNICK H.R., BENNET J.M.

Bone marroco histology in chronic granulocytic leukemia.

Information Service, 1970.

SPRINGFIELD, VA US Atomic Energy Commission.

National Technical.

7 - SPIERS A.S.D., COSTELLO C., CATOWSKY D., GALTON D.A., GOLDMANN J.M.

Chronic granulocytic leukaemia : Multiple Drug chemotherapy for acute transformation.

Brit. Med. J. 1974, 3, 77-80.

8 - TANZER J., LORTHOLARY P., LEJEUNE F., HAMPE A., BOIRON M., BERNARD J.

Intérêt des techniques cytochimiques pour l'étude des modifications de l'équipement enzymatique des leucocytes au cours des leucémies.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1966, 6, 317;

9 - BOGGS D.R.,

Hematopoeitic stemcell theory in relation to possible lymphoblastic conversion of chronic myéloid leukémia.

Blood, 1974, 44, 449-453.

10 - MATHE G. et Coll.

Les syndromes de la leucémie aiguë apparaissant au cours de l'évolution des hématosarcomes et des leucémies chroniques (analyse clinique).

Nouv. Rev. Franç. Hémato. 1967, 7, 543-554.

11 - BESSIS M.

Cellules du sang normal et pathologique

MASSON 1972, Paris.

12 - MATHE G., POUILLART P., HAVAT M., SCHARZENBERG L. STERESCO M.

Un facteur essentiel pour les indications thérapeutiques et le pronostic des L.A. Leur subclassification cytologique.

Rev. Prat. 1973, 23, 151-176.

13 - SHAW M.T., BOTTOMLEY H., GROZEA P.N., NORDQUIST R.E.

Heterogeneity of morphological cytochemical and cytogenetic features in the blastic phase of chronic granulocytic leukemia.

Cancer. 1975, 35, 199-207.

14 - BESSIS M., BRETON-GORIUS J.

Pathologie et asynchronisme de développement des organelles cellulaires au cours des L A granulocytaires.

Nouv. Rev. Franç. Hemato. 1969, 9, 245-278.

15 - BERREBI A., MALASKOVA V., OBERLING F., MAYER S.
Application des techniques cytochimiques à 47 cas des leucémies aiguës. Modifications cytochimiques au cours de l'évolution.
Sem. Hôp. Paris 1973, 49, 633-643.

16 - HAYHOE F.G.J., QUAGLINO D., DOLL R.
The cytology and cytochemistry of acute leukemia. A study of 140 cases.
Her Maj. Stat. Office, London 1964.

17 - HERMANSKY F.
La valeur de quelques méthodes cytochimiques dans la classification des leucoses immatures et atypiques.
Nouv. Rev. Franç. Hémato. 1968, 8, 239-242.

18 - BESSIS M., MAIGNE
Le diagnostic des variétés des leucémies aiguës par la réaction des peroxydases au microscope électronique. Son intérêt et ses limites.
Eur. Journ. of Clin. and Biol. Res. 1970, 15,691.

19 - BAINTON D.F., FARQHAR M.G.
Differences in enzyme contents of azurophil and specific granules of polynuclear leucocytes II cytochemistry and electronmicroscopy of bone marrow cells
J. Cell. Biol. 1968, 39, 299.

20 - DUNN W.W., HARDIN J.H., SPICER S.S.

Ultrastructural localisation of myeloperoxydase in human neutrophil and rabbit heterophil and oesinophil leukocytes.

Blood, 1968, 32, 935.

21 - BRETON J., GUICHARD J.

Etude au microscope électronique de la localisation des peroxydases dans les cellules de la moëlle osseuse humaine.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1969, 9, 678.

22 - BEHNKE O.

Demonstration of endogenocis peroxydase activity in the electron microscope.

J. Histochem. Cytochem. 1969, 17, 62.

23 - GUILLERM M., SMADJA R., BITTOUN R., BILSKI-PASQUIER G., BOUSSIER J.

Modifications cytochimiques au cours de l'évolution des leucémies aiguës.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1967, 4, 537-559

24 - MOLONEY W.C., Mc SHESON K., FLIEGELMAN L.

Esterase activity in leukocytes demonstrated by the use of naphtol - A S D chloroacetate

J. Histochem. Cytochem. 1960, 8, 200.

25 - ECKERT H., DENNET X.

An evaluation of nuclear-aryl-sulfatase activity as an aid to the cytochemical diagnosis of acute leukemia.

Austr. Ann. Med. 1966, 15, 152.

26 - BARNES D.W.H., FORD C.E., GRAY S.M., LOUTIT J.F.

Spontaneous and induces chances an cell populations in heavily irradiated mice.

Prog. Nucl. Energy 1959, 2, 1, 10.

27 - WU A.H., TILL J.E., SIMINOWITCH L., Mc CULLOCH A.

Cytological evidence for a relation ship between normal hematopoetic colony forming cells and cells of the lymphoïd systems.

J. Exp. Med. 1968, 127, 455-464.

28 - TRENTIN J., WOLF N., CHENG V., FAHLBERG W., WEISS D. RONHAG R.

Antibody production by mice repopulated with limited numbers of clones of lymphoid cell precursors.

J. Immunol. 1967, 98, 1326-1337.

29 - BOGGS D.R.

Hematopoietic stem cell theory in relation to possible lymphoblastic conversion of chronic myeloid leukaemia.

Blood, 1974, 44, 449-453.

30 - METCALF D., MOORE M.A.S.

Hoemopoietic cells 1971.

Ed. A. Neuberger and E.L. Tatum.

31 - GANDINI E., GARTLER S.M.

Nature, 1969, 224-399.

32 - GAVOSTO F., BUCHI G.

Cinétique de la granulopoièse normale et leucémique

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1974, 14, 199-204.

33 - WHANG J., FREI E., TJIO J.H., CARBONE P.P., BUCHER G.

The distribution of the Philadelphia chromosome

in patients with L M C

Blood, 1963, 22, 664.

34 - CHEVERNICK P.A., ELLIS L., PAN S., LAWSON A.L.

The PHi chromosome in vitro in colonies from

patients with L M C.

Science 1971, 174, 1134.

35 - NOWELL P.C., WILSON O.B.

Lymphocytes and hemic stem cells.

The Amer. J. Of Path. 1971, 65, 641.

36 - BACCARINI M., SVEN-AAGE-KILLMANN M.D.

Evidence against human marroco lymphocytes beeing

committed haemopoietic stem cells.

Scand. J. of Haemat. 1972, 9, 339-342.

37 - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A.

Chromosome studies in human leukaemia 11 Chronic granulocytic leukaemia

J. Nat. Canc. Inst. 1961, 27, 1013-1036.

38 - BUCKTON K.E., COURT-BROWN H.H., SMITH P.G.

Nature 1967, 214-470

39 - WILSON J.D., NOSSAL G.J.V.

Identification of human T. and B. lymphocytes in normal peripheral blood and in L M C

Lancet 1971, 2, 788.

40 - DRESH C., NAJEAN Y.

Cinétique des granuleux in vivo chez l'homme.

Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1974, 14, 204-211.

41 - HOLLARD D., BERTHIER R.

Granulopcièse in vitro.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1974, 14, 211-230.

42 - ROSALES C.L., BENNET J.M., RUTENBERG A.M.

Histochemical demonstration of leukocyte and phosphatase in health and in disease

Brit. J. Hamemat. 1966, 12, 172.

43 - GOLDE W.D., CLINE M.J.

Regulation of granulopoiese

The New Engl. J. of Med. 1974, 26, 1388-1395.

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-